Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K. Greeff

Wirkung von arrhythmogenen und antiarrhythmischen Substanzen auf wechselstrominduzierte Arrhythmien isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens.

Dissertation
zur
Erlangung eines Doktorgrades der
Humanmedizin
der
Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Stephan Clemm
Düsseldorf 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K. Greeff

Wirkung von arrhythmogenen und antiarrhythmischen Substanzen auf wechselstrominduzierte Arrhythmien isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens.

Dissertation
zur
Erlangung eines Doktorgrades der
Humanmedizin
der
Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Stephan Clemm
Düsseldorf 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Borchard

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Reinhardt

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	2
3.	Ergebnisse	11
3.1	Wirkung von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem auf wechselspannungsinduzierte Arrhythmien	11
3.1.1.	ac-Arrhythmieschwelle	11
3.1.2.	ac-Asystolieschwelle	16
3.1.3.	isometrische Kontraktionskraft	22
3.2.	Wirkung von Flecainid auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle nach Gabe von Aconitin	27
3.3.	Einfluß von Diltiazem auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle unter hypoxischen Bedingungen	30
3.4.	Einfluß der Temperatur auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und isometrische Kontraktionskraft	32
4.	Diskussion	34
5.	Zusammenfassung	43
6.	Tabellen	46
7.	Literaturverzeichnis	60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0054

1. Einleitung

Wechselstrom läßt sich dazu verwenden, an isolierten Herzpräparaten Arrhythmien auszulösen. Die Wirkung des Wechselstroms auf das isolierte Säugetiermyokard wurde von Antoni et al. (3-8) untersucht. Niedrige Reizspannungen beantwortet die Zellmembran mit Auslösung von einzelnen Aktionspotentialen. Mit zunehmender Reizstärke kommt es an der Zellmembran zu Oszillationen des Membranpotentials bei gleichzeitiger Depolarisation. Hohe Reizspannungen führen zu einer so starken Depolarisation, daß die Erregungsleitung erlischt und am Herzmuskelpräparat Asystolie auftritt (5).

Wie Borchard et al. (11) zeigen konnten, lassen sich an isolierten Herzpräparaten des Meerschweinchens mit Hilfe von Wechselstrom über mehrere Stunden reproduzierbare Arrhythmien auslösen, ohne die Kontraktionskraft zu beeinträchtigen. Es ist daher möglich, die Wirkungen von Antiarrhythmika in kumulativ ansteigenden Konzentrationen zu untersuchen. Es wurden bisher mehrere Antiarrhythmika unter Verwendung des Arrhythmiemodells charakterisiert (9-11).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die Wirkung arrhythmogener Substanzen wie Aconitin und Bariumchlorid, sowie von O_2-Mangel und Temperatur mit Hilfe wechselspannungsinduzierter Arrhythmien zu bestimmen. Ferner wurden das Parasympathomimetikum Carbachol, die Calciumantagonisten Diltiazem und Nifedipin, sowie das neue Antiarrhythmikum Flecainid, das zur Klasse 1 nach Vaughan Williams (62) zählt, untersucht.

2. Material und Methode

Männliche Meerschweinchen, deren durchschnittliches Körpergewicht 250-400 g betrug, wurden durch Genickschlag getötet, ihre Herzen herausgeschnitten und zur Präparation in eine carbogengesättigte Krebs-Henseleit-Lösung überführt. Linke Vorhöfe bzw. Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel wurden mit Seidenfäden auf zwei Platinreizelektroden befestigt. Anschließend wurden die Elektrodenhalter in ein doppelwandiges Glasgefäß eingebracht, das mit 20 ml Krebs-Henseleit Lösung gefüllt und auf 31°C temperiert war.

Die Krebs-Henseleit Lösung hatte folgende Zusammensetzung (mmol/l): NaCl 118,5, KCl 4,7, $CaCl_2$ 2,5, $MgSO_4$ 1,2, NaH_2PO_4 1,2, $NaHCO_3$ 25, Glukose 10,1. Während des gesamten Versuchs wurde das Präparat mit einem Gasgemisch aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxyd umströmt.

Die Präparate wurden mit einem Seidenfaden an einem induktiven Druckaufnehmer (Statham UC II) befestigt. Die Vorbelastung betrug bei den Papillarmuskeln 5 mN, bei den linken Vorhöfen 10 mN. Die isometrischen Kontraktionen wurden mit einem Direktschreiber (Gould Brush 220) aufgezeichnet. Die Präparate wurden mit einer Frequenz von 2 Hz, einer Impulsdauer von 1 ms und doppelter Schwellenreizstärke stimuliert.

Die Auslösung der Arrhythmien bzw. Asystolien erfolgte über eine kurzzeitige kontinuierliche Steigerung eines sinusförmigen Wechselstroms von 50 Hz, der über zwei seitlich der Präparate befindliche Platinflächenelektroden einwirkte. Die Fläche der Elektroden betrug ca. 1 cm^2, der Abstand ca. 0,5 cm. Die Anzeige erfolgte auf einem Digitalmultimeter (Keithley 173 Autoranging DMM oder Philipps PM 2422 A Digitalmultimeter).

Die Wartezeit zu Beginn eines jeden Versuchs betrug etwa 30 Minuten bis die Präparate eine konstante Kontraktionskraft entwickelt hatten. Anschließend erfolgte die

Bestimmung der Kontrollwerte. Hierzu wurde für kurze Zeit die Stromstärke, die auf das Präparat einwirkte, kontinuierlich erhöht, bis Arrhythmien ausgelöst wurden. Die entsprechende Wechselstromstärke wurde als ac-Arrhythmieschwelle definiert (s. Abb. 1).

Wurde die Wechselstromstärke kontinuierlich über die ac-Arrhythmieschwellenstromstärke hinaus erhöht, so trat Kontraktionsstillstand ein. Die entsprechende Stromstärke wurde als ac-Asystolieschwelle bezeichnet (s. Abb. 1).

Alle Messungen wurden als Doppelbestimmungen ausgeführt, wobei nach jeder ac-Asystolieschwellenbestimmung 10 Minuten gewartet wurde, bis die Kontraktionskraft, die im Anschluß an die Wechselstromreizung vorübergehend erhöht war (4,7, s. auch Abb. 1), ihr Ausgangsniveau erreicht hatte.

Nach kumulativer Zugabe der Substanzen (Zugabezeit s. Tabellen) wurde die ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle bestimmt. Die Kontraktionskraft wurde jeweils vor der Wechselstromreizung abgelesen.

Bei der Meßreihe unter hypoxischen Bedingungen wurde 5 Minuten ein Gasgemisch aus 95 % N_2 und 5 % CO_2 in die Badlösung eingeleitet und anschließend die Bestimmung der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle durchgeführt. Unter diesen Bedingungen betrug die Sauerstoffsättigung 9,6 $\pm$ 0,2 Vol%. Anschließend wurde die Badlösung für 10 Minuten mit 95 % O_2 und 5 % CO_2 begast. In dieser Zeit erreichte die Kontraktionskraft wieder den Kontrollwert und die Sauerstoffsättigung betrug 95 $\pm$ 0,2 %.

Zur Bestimmung der Temperaturabhängigkeit wurde die Badlösung bei 3 Versuchen von 37°C auf 31°C und 25°C abgekühlt und bei 3 weiteren Versuchen von 25°C auf 31°C und 37 °C erwärmt.

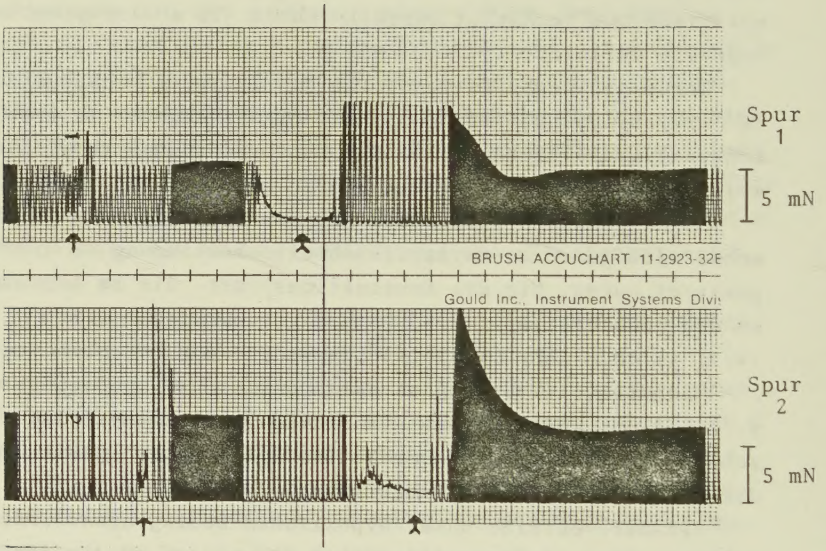


Abbildung 1: Isometrische Kontraktionskraft des Papillarmuskels (Spur 1) und des linken Vorhofs (Spur 2) bei der Bestimmung der ac-Arrhythmieschwelle (↑) und ac-Asystolieschwelle (↟). Die ac-Arrythmieschwellenwerte betragen für den Papillarmuskel 7,6 mA/cm^2 und den linken Vorhof 4,4 mA/cm^2, die ac-Asystolieschwellenwerte betragen für den Papillarmuskel 34,3 mA/cm^2 und den linken Vorhof 24,8 mA/cm^2. Beachte den poststimulatorischen Anstieg der Kontraktionskraft nach Auslösung der Asystolie. Schreibgeschwindigkeit zwischen den Messungen (langsame Schreibspur) 5 mm/min und während der Messungen (schnelle Schreibspur) 125 mm/min.

Statistik

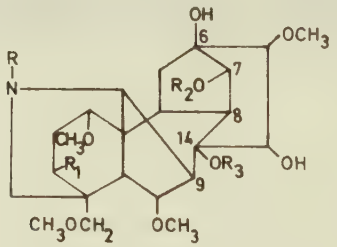
Alle Werte wurden in Prozent des Kontrollwertes angegeben. Der durchschnittliche Absolutwert der Kontrolle findet sich in der jeweiligen Tabelle. Für jede Versuchsreihe wurde der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung des arithmetischen Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) berechnet. Die statistische Überprüfung erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT für den paarigen Vergleich zweier Stichproben. p-Werte $\leq$ 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Verwendete Substanzen

Aconitin

Aconitin führt am Herzen zu Arrhythmien. Sowohl bei Injektion in den Vorhof oder Ventrikel als auch bei oberflächlicher Applikation entstehen an der Einwirkungsstelle spontane Erregungen, die sich über das gesamte Herz ausbreiten und zu Flattern oder Flimmern führen können (48, 49).

Verwendet wurde Aconitinnitrat der Firma Fluca Buchs SG, Schweiz.
Summenformel: $C_{34}H_{47}NO_{11}HNO_3$
Molekulargewicht: 708,77
Strukturformel:



Aconitin

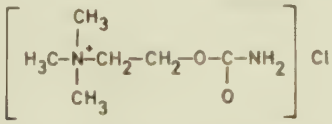
$R = C_2H_5$, $R_1 = OH$, $R_2 = CO \cdot C_6H_5$, $R_3 = CO \cdot CH_3$
Der untersuchte Konzentrationsbereich erstreckte sich von 3×10^{-8} bis 3×10^{-7} mol/l.

Bariumchlorid

Bariumchlorid, das ebenso wie Aconitin zur Auslösung von Arrhythmien verwandt wird (19, 38) führt bei systemischer Anwendung in geringer Dosierung zu Blutdruckanstieg und in höherer Dosierung zu Herzstillstand durch intraventrikulären Block (57).
Verwendet wurde Bariumhydrochlorid der Firma E. Merck AG, 6100 Darmstadt.
Summenformel: $BaCl_2 \cdot 2\ H_2O$
Molekulargewicht: 244,28
Der untersuchte Konzentrationsbereich betrug 5×10^{-4} bis 8×10^{-3} mol/l.

Carbachol

Carbachol, ein Vertreter der Parasympathomimetika, wurde auf seinen Einfluß auf wechselstrominduzierte Arrhythmien und Asystolien untersucht.
Verwendet wurde Carbamylcholinhydrochlorid der Firma E. Merck AG, 6100 Darmstadt.
Summenformel: $C_6H_{15}ClN_2O_2$
Molekulargewicht: 182,65
Strukturformel:

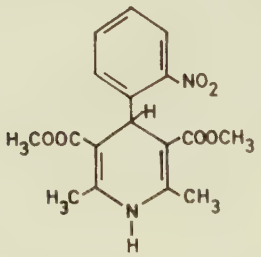


Carbamylcholin-
hydrochlorid

Der untersuchte Konzentrationsbereich betrug 3×10^{-8} bis 3×10^{-5} mol/l.

Nifedipin

Nifedipin, ein Calciumantagonist aus der Substanzklasse der 1,4-Dihydropyridin-Derivate, ist mit keiner bisher als Arzneimittel verwendeten Substanz chemisch verwandt (12). Die Substanz ist lichtempfindlich, sodaß die Versuche in einem abgedunkelten Raum stattfanden, der mit einer Quecksilberlampe erleuchtet wurde.
Verwendet wurde Nifedipin der Firma Bayer AG, 5090 Leverkusen.
Summenformel: $C_{17}H_{18}N_2O_6$
Molekulargewicht: 346,3
Lösungsvorschrift: 6,92 mg Nifedipin wurden in 20 ml Lutrol-Glycerin-Wasser Mischung ($\hat{=}$ 10^{-3} mol/l) durch 30-minütiges Rühren aufgelöst.

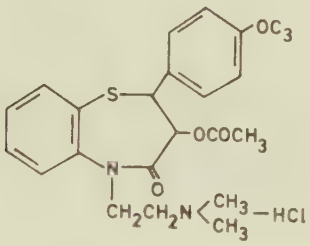


Nifedipin

Der untersuchte Konzentrationsbereich betrug 3 x 10^{-8} bis 3 x 10^{-6} mol/l.

Diltiazem

Diltiazem ist ein in Japan entwickelter Calciumantagonist, der auf den langsamen Calciumeinstrom in die Zelle einwirkt (47).
Verwendet wurde Diltiazemhydrochlorid der Firma Goedecke AG, 1000 Berlin.
Summenformel: $C_{21}H_{24}O_4N_2S \cdot HCl$
Molekulargewicht: 451
Strukturformel:

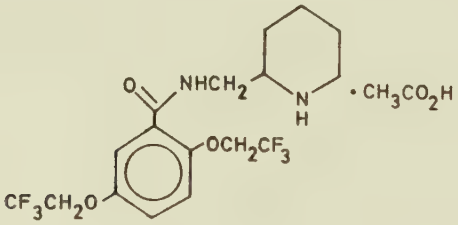


Diltiazem

Der untersuchte Konzentrationsbereich betrug 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} mol/l.

Flecainid

Flecainid ist ein neues Antiarrhythmikum, das nach Vaugham Williams zur Klasse 1 der Na^+-inhibitorischen Substanzen gehört (18, 62).
Verwendet wurde Flecainidacetat der Firma Kettelhack Riker Pharma GmbH, 4280 Borken / Westf.
Summenformel: $C_{19}H_{23}O_5N_2F_6$
Molekulargewicht: 473
Strukturformel:



Flecainid

Die untersuchte Flecainidkonzentration betrug 10^{-5} mol/l.

3. Ergebnisse

3.1. Wirkung von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem auf wechselspannungsinduzierte Arrhythmien

3.1.1. ac-Arrhythmieschwelle

a) Papillarmuskel

Im Konzentrationsbereich von 3×10^{-8} bis 3×10^{-7} mol/l senkt Aconitin die ac-Arrhythmieschwelle um maximal 30 % (s. Tab. 1 und Abb. 2). Bei einer Aconitinkonzentration von 6×10^{-8} mol/l werden 16 % der Papillarmuskeln, bei 3×10^{-7} mol/l alle Papillarmuskeln arrhythmisch.

Bariumchlorid senkt in den Konzentrationen von 5×10^{-4} mol/l bis 2×10^{-3} mol/l die ac-Arrhythmieschwelle auf maximal 86,9 % bei 10^{-3} mol/l. In höherer Dosierung bewirkt die Substanz jedoch einen Anstieg bis auf 156,1 % bei 4×10^{-3} mol/l (s. Tab. 3 und Abb. 2). 4×10^{-3} mol/l Bariumchlorid führen an 44 % der Papillarmuskeln zu Arrhythmien, bei 8×10^{-3} mol/l sind alle Papillarmuskeln arrhythmisch.

Carbachol führt in steigender Dosierung von 3×10^{-8} mol/l bis 3×10^{-5} mol/l zu einem kontinuierlichen Anstieg bis maximal 160,6 % des Ausgangswertes (s. Tab. 5 und Abb. 2).

Nifedipin zeigt eine nur sehr geringe Wirkung auf die ac-Arrhythmieschwelle. In Konzentrationen von 3×10^{-8} mol/l und 10^{-7} mol/l beträgt diese 99,3 % und 100,4 % des Ausgangswertes. Lediglich 3×10^{-7} mol/l senken die ac-Arrhythmieschwelle auf 95,9 % (s. Tab. 7 und Abb. 2).

Diltiazem bewirkt mit logarithmisch ansteigender Konzentration einen linearen Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle. Er beträgt bei 3×10^{-8} mol/l 108,6 % und steigt bis zu 138,0 % bei 3×10^{-6} mol/l (s. Tab. 9 und Abb. 2). Arrhythmien, die durch $1{,}75 \times 10^{-7}$ bis 3×10^{-7} mol/l Aconitin ausgelöst werden, können durch 3×10^{-6} mol/l Diltiazem bei 67 % der Papillarmuskeln beseitigt werden (n = 12).

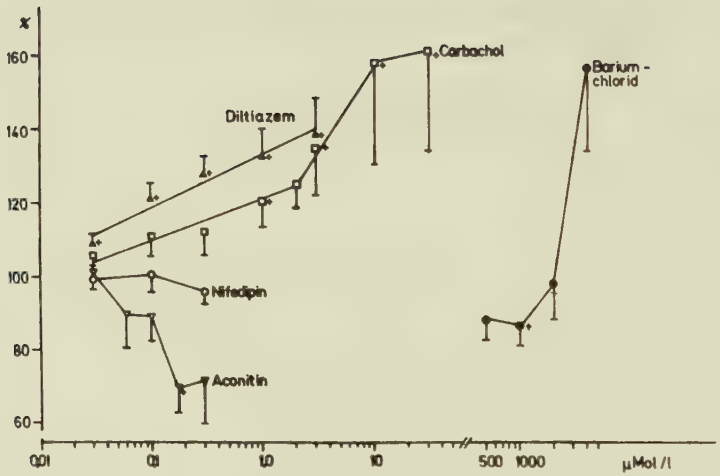


Abbildung 2: Prozentuale Änderung der ac-Arrhythmieschwelle am Papillarmuskel nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem. Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 1, 3, 5, 7 und 9 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

b) linker Vorhof

Am linken Vorhof führt Aconitin, ähnlich wie am Papillarmuskel (s.o.), zu einer deutlichen Senkung der ac-Arrhythmieschwelle, die 78,6 % bei 3×10^{-7} mol/l beträgt (s. Tab. 2 und Abb. 3). 20 % der linken Vorhöfe entwickeln unter 6×10^{-8} mol/l Aconitin Arrhythmien, 60 % der Vorhöfe bei 10^{-7} mol/l und 100 % bei 10^{-6} mol/l (n = 11).

Bariumchlorid zeigt am linken Vorhof eine ähnliche Wirkung wie am Papillarmuskel. In den Konzentrationen von 5×10^{-4} bis 10^{-3} mol/l sinkt die ac-Arrhythmieschwelle auf minimal 71,1 % des Ausgangswertes, anschließend steigt sie im Konzentrationsbereich von 2×10^{-3} bis 4×10^{-3} mol/l auf 108,8 % an (s. Tab. 4 und Abb. 3). 11 % der linken Vorhöfe entwickeln bei 4×10^{-3} mol/l Arrhythmien, 80 % bei 8×10^{-3} mol/l (n = 9).

Carbachol zeigt im Konzentrationsbereich von 3×10^{-8} bis 10^{-6} mol/l einen leichten Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle auf 106,1 %, dagegen bei 10^{-5} mol/l einen starken Anstieg auf 160,6 % (s. Tab. 6 und Abb. 3).

Nifedipin bewirkt am linken Vorhof im Gegensatz zum Papillarmuskel einen leichten konzentrationsabhängigen Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle auf 109,2 % bei 3×10^{-6} mol/l (s. Tab. 8 und Abb. 3).

Diltiazem bewirkt am linken Vorhof, wie bereits für den Papillarmuskel beschrieben, eine Erhöhung der ac-Arrhythmieschwelle, die allerdings etwas geringer ausfällt als am Papillarmuskel und bei 3×10^{-6} mol/l 128,9 % des Ausgangswertes beträgt (s. Tab. 10 und Abb. 3). 3×10^{-6} mol/l Diltiazem vermögen die durch 10^{-7} bis 3×10^{-7} mol/l Aconitin ausgelösten Arrhythmien an linken Vorhöfen in 18 % zu unterdrücken (n = 11).

In Abbildung 4 ist die Wirkung der untersuchten Substanzen auf die ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels mit der des linken Vorhofs verglichen.

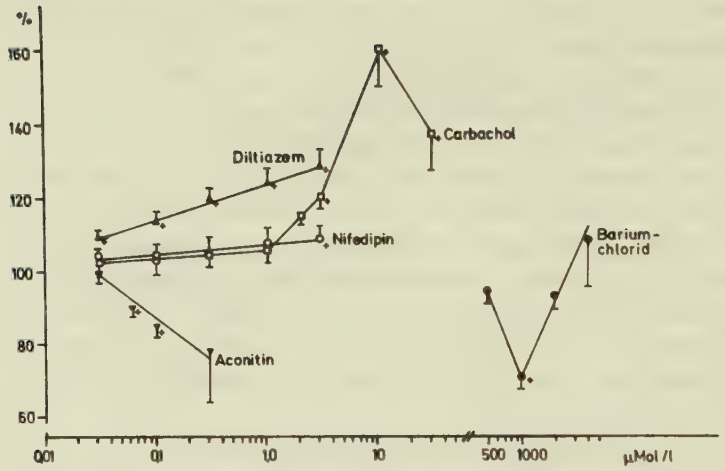


Abbildung 3: Prozentuale Änderung der ac-Arrhythmieschwelle am linken Vorhof nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem. Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 2, 4, 6, 8 und 10 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

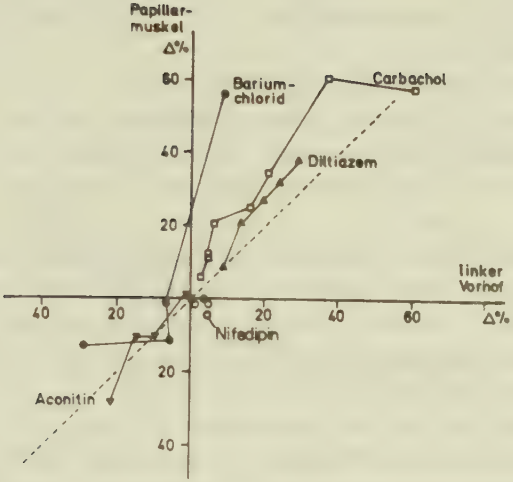


Abbildung 4: Prozentuale Änderung der ac-Arrhythmieschwelle am Papillarmuskel (Ordinate) im Vergleich zum linken Vorhof (Abszisse) nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem. Die Winkelhalbierende (gestrichelt) gibt die Punkte an, für die die Wirkung an Vorhof und Papillarmuskel gleich groß ist. Die Daten beziehen sich auf die in Abbildung 2 und 3, und in den Tabellen 1-10 aufgeführten Ergebnisse.

3.1.2 ac-Asystolieschwelle

a) Papillarmuskel

Aconitin führt zu einer Senkung der ac-Asystolieschwelle auf 79,4 % des Kontrollwertes bei 1,75 x 10^{-7} mol/l (s. Tab. 1 und Abb. 5).

Im Konzentrationsbereich von 5 x 10^{-4} bis 10^{-3} mol/l senkt Bariumchlorid die ac-Asystolieschwelle um 5,4 %, während höhere Dosierungen zu einem Anstieg führen, der bei 8 x 10^{-3} mol/l 231,3 % des Ausgangswertes erreicht (s. Tab. 3 und Abb. 5).

Carbachol führt im Konzentrationsbereich von 3 x 10^{-8} bis 10^{-7} mol/l zu einer leichten Abnahme der ac-Asystolieschwelle um 3,4 %. Höhere Konzentrationen bewirken dagegen einen kontinuierlichen Anstieg, der bei 10^{-5} mol/l mit 124,2 % maximal ist (s. Tab. 5 und Abb. 5).

Unter dem Einfluß von Nifedipin sinkt die ac-Asystolieschwelle. Eine maximale Abnahme ist bei einer Dosierung von 10^{-7} mol/l zu beobachten, hierbei beträgt der Wert 77,1 % der Kontrolle (s. Tab. 7 und Abb. 5). Die ac-Asystolieschwelle kann bei Konzentrationen größer 10^{-7} mol/l nicht beurteilt werden, da die Kontraktionskraft auf Werte kleiner 10 % abnimmt.

Auch Diltiazem senkt die ac-Asystolieschwelle. 3 x 10^{-6} mol/l Diltiazem führen zu einer Abnahme auf 58 % des Kontrollwertes (s. Tab. 9 und Abb. 5).

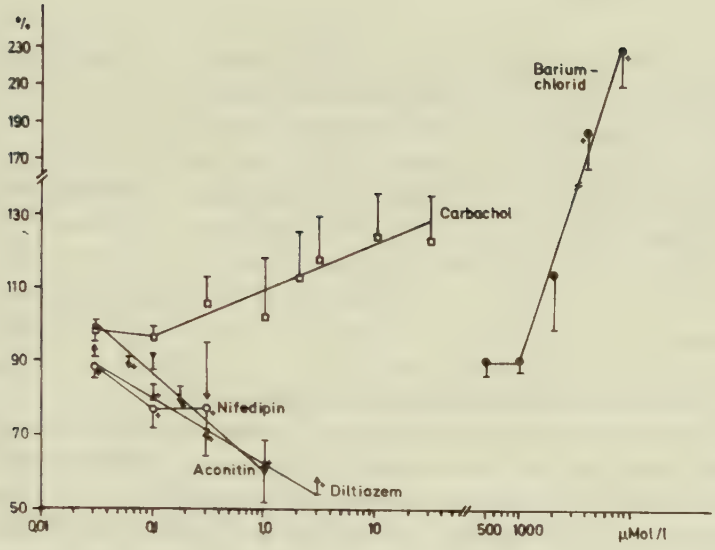


Abbildung 5: Prozentuale Änderung der ac-Asystolie-schwelle am Papillarmuskel nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem. Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 1, 3, 5, 7 und 9 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

b) linker Vorhof

Unter Aconitin nimmt die ac-Asystolieschwelle im gesamten untersuchten Konzentrationsbereich ab und beträgt bei $1{,}75 \times 10^{-7}$ mol/l 74,8 % des Ausgangswertes (s. Tab. 2 und Abb. 6). Die Anzahl der Meßwerte ist sehr unterschiedlich, da viele Präparate unter Aconitin Arrhythmien entwickelten. Daher kommt es zu den sehr hohen Streuungen der Meßwerte.

Bariumchlorid bewirkt im Konzentrationsbereich von 5×10^{-4} bis 2×10^{-3} mol/l einen Abfall der ac-Asystolieschwelle, dagegen bei 8×10^{-3} mol/l einen starken Anstieg bis auf 156,6 % (s. Tab. 4 und Abb. 6).

Carbacholkonzentrationen von 3×10^{-8} bis 3×10^{-7} mol/l haben keinen Einfluß auf die ac-Asystolieschwelle des linken Vorhofs (s. Tab. 6). Die Beurteilung höherer Carbacholkonzentrationen ist nicht möglich, da sich selbst durch extrem hohe Stromstärken (bis 220 mA/cm^2) keine stabile Asystolie ausbildet (s. Abb. 7). Zwar läßt sich eine sehr kurzfristige Asystolie von einigen Millisekunden nach Einwirken einer sehr geringen Stromstärke beobachten, der bei 2×10^{-6} mol/l eine Senkung der ac-Asystolieschwelle bis auf 20,8 % des Ausgangswertes entsprechen würde, jedoch treten rasch erneute Kontraktionen auf.

Nifedipin und Diltiazem senken ebenfalls die ac-Asystolieschwelle konzentrationsabhängig, wobei der Abfall unter Nifedipin erheblich stärker ist (s. Tab. 8 und 10 und Abb. 6).

In Abbildung 8 ist die Wirkung der untersuchten Substanzen auf die ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels mit der des linken Vorhofs verglichen.

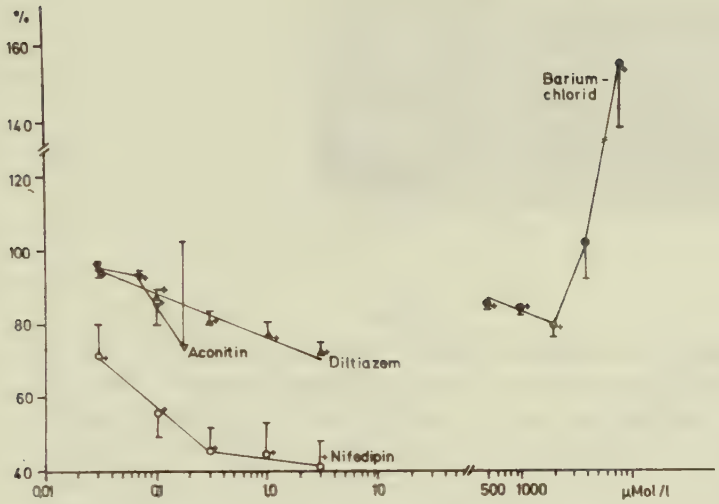


Abbildung 6: Prozentuale Änderung der ac-Asystolie-schwelle am linken Vorhof nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Nifedipin und Diltiazem.
Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 2, 4, 8 und 10 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

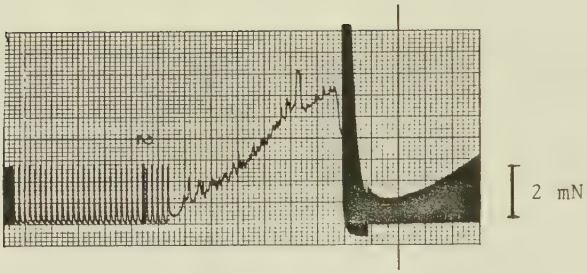


Abbildung 7: Originalregistrierung der isometrischen Kontraktionskraft am linken Vorhof bei dem Versuch, die ac-Asystolieschwelle bei 10^{-5} mol/l Carbachol zu bestimmen. Der auf das Gewebe einwirkende Wechselstrom wurde kontinuierlich von 0 bis 220 mA/cm^2 erhöht. Schreibgeschwindigkeit zwischen den Messungen (langsame Schreibspur) 5 mm/min und während der Messungen (schnelle Schreibspur) 125 mm/min.

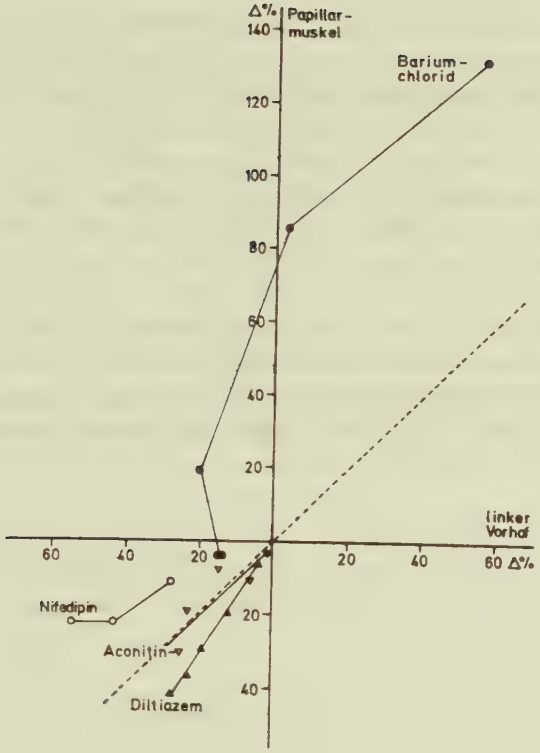


Abbildung 8: Prozentuale Änderung der ac-Asystolie-schwelle am Papillarmuskel (Ordinate) im Vergleich zum linken Vorhof (Abszisse) nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Nifedipin und Diltiazem. Die Winkelhalbierende (gestrichelt) gibt die Punkte an, für die die Wirkung an Vorhof und Papillarmuskel gleich groß ist. Die Daten beziehen sich auf die in Abbildung 5 und 6, und in den Tabellen 1-4 und 7-10 aufgeführten Ergebnisse.

3.1.3. Isometrische Kontraktionskraft

a) Papillarmuskel

Während Aconitin keine signifikante Wirkung auf die Kontraktionskraft zeigt (s. Tab. 1 und Ab. 9), wirkt Bariumchlorid in den Konzentrationen von 5×10^{-4} bis 4×10^{-3} mol/l positiv inotrop, wobei die Kraftentwicklung bei 5×10^{-4} mol/l mit 116,3 % des Kontrollwertes am größten ist und mit zunehmender Konzentration abnimmt. Höhere Konzentrationen konnten wegen der Entwicklung von Arrhythmien an allen Papillarmuskeln nicht bestimmt werden (s. Tab. 3 und Abb. 9).

Demgegenüber wirken Carbachol, Nifedipin und Diltiazem negativ inotrop. Die negativ inotrope Wirkung ist in der Reihenfolge Nifedipin > Diltiazem > Carbachol abgestuft. Die Kraftentwicklung bei 3×10^{-7} mol/l Nifedipin beträgt nur noch 9,3 % des Ausgangswertes (s. Tab. 5, 7, 9 und Abb. 9).

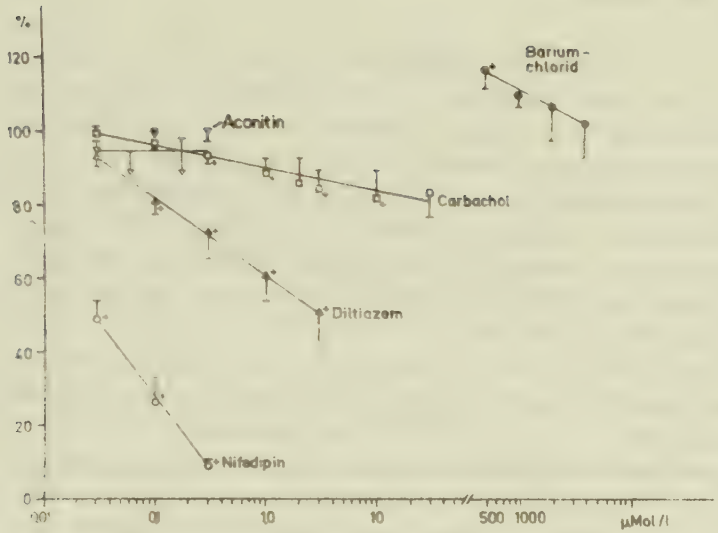


Abbildung 9: Prozentuale Änderung der isometrischen Kontraktionskraft des Papillarmuskels nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem.
Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 1, 3, 5, 7 und 9 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

b) linker Vorhof

Aconitin senkt die Kontraktionskraft bei 10^{-7} mol/l auf 75,3 % des Kontrollwertes. Hierbei handelt es sich um die Ergebnisse an zwei linken Vorhöfen, da die restlichen neun Vorhöfe arrhythmisch werden (s. Tab. 2 und Abb. 10).

Bariumchlorid erhöht die Kontraktionskraft. Bei 4 x 10^{-3} mol/l beträgt die Kraftzunahme 15,3 %, bei 8 x 10^{-3} mol/l Bariumchlorid treten an allen linken Vorhöfen Arrhythmien auf, sodaß die Kontraktionskraft nicht mehr bestimmt werden kann (s. Tab. 4 und Abb. 10).

Carbachol, Nifedipin und Diltiazem wirken am linken Vorhof negativ inotrop. Die stärkste Wirkung zeigt Nifedipin. In einer Dosierung von 3 x 10^{-6} mol/l beträgt die Kraftentwicklung noch 6,8 % des Ausgangswertes (s. Tab. 8 und Abb. 10). Carbachol wirkt in den Konzentrationen von 3 x 10^{-8} bis 3 x 10^{-7} mol/l weniger stark negativ inotrop als Diltiazem. Ab 10^{-6} mol/l ist die Abnahme der Kontraktionskraft jedoch größer als unter Diltiazem. 1 x 10^{-5} mol/l Carbachol senken die Kontraktionskraft auf 7,0 % (s. Tab. 6 und Abb. 10). Die negativ inotrope Wirkung von Diltiazem ist schwächer als die von Nifedipin und beträgt bei 3 x 10^{-6} mol/l 53,5 % des Ausgangswertes (s. Tab. 10 und Abb. 10).

In Abbildung 11 ist die Wirkung der untersuchten Substanzen auf die isometrische Kontraktionskraft des Papillarmuskels mit der des linken Vorhofs verglichen.

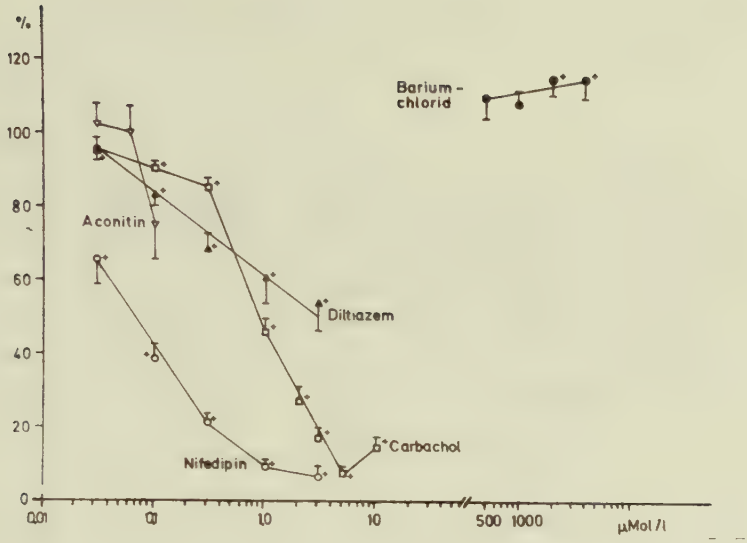


Abbildung 10: Prozentuale Änderung der isometrischen Kontraktionskraft des linken Vorhofs nach Zugabe von Aconitin, Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem.
Die Kontrollwerte (= 100 %) sind in den Tabellen 2, 4, 6, 8 und 10 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

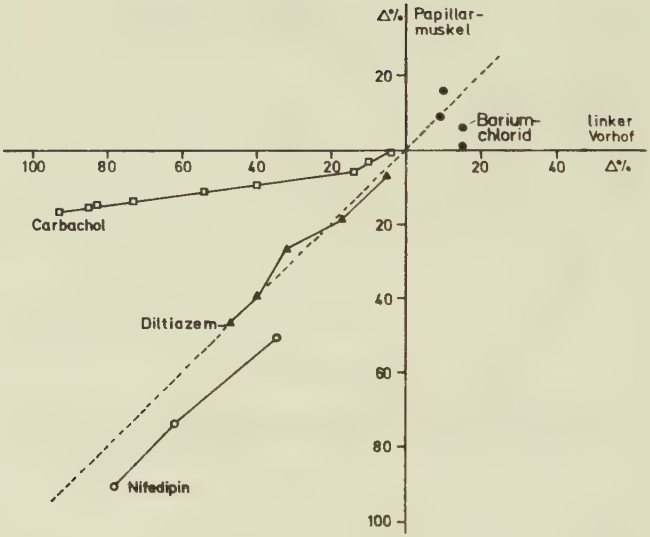


Abbildung 11: Prozentuale Änderung der isometrischen Kontraktionskraft des Papillarmuskels (Ordinate) im Vergleich zum linken Vorhof (Abszisse) nach Zugabe von Bariumchlorid, Carbachol, Nifedipin und Diltiazem. Die Winkelhalbierende (gestrichelt) gibt die Punkte an, für die die Wirkung an Vorhof und Papillarmuskel gleich groß ist. Die Daten beziehen sich auf die in Abbildung 9 und 10, und in den Tabellen 3-10 aufgeführten Ergebnisse.

3.2. Wirkung von Flecainid auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle nach Gabe von Aconitin

a) ac-Arrhythmieschwelle

6×10^{-8} mol/l Aconitin senken die ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels auf 96,4 % und die des linken Vorhofs auf 88,3 % des Ausgangswertes. 10^{-5} mol/l Flecainid führen zu einem Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle am Papillarmuskel auf 142,5 % und am linken Vorhof auf 173,3 % (s. Tab. 11 und Abb. 12). Zwei von sechs linken Vorhöfen wurden unter Aconitin arrhythmisch, unter Flecainid (10^{-5} mol/l) wurden sie nach 6 bzw. 18 Minuten wieder rhythmisiert (s. Abb. 13).

b) ac-Asystolieschwelle

6×10^{-8} mol/l Aconitin senkt die ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels auf 92,2 %, die des linken Vorhofs auf 89,6 %. Die anschließende Gabe von 10^{-5} mol/l Flecainid erhöht die Schwelle am Papillarmuskel auf 151,1 % und am linken Vorhof auf 148,0 % (s. Tab. 11 und Abb. 12).

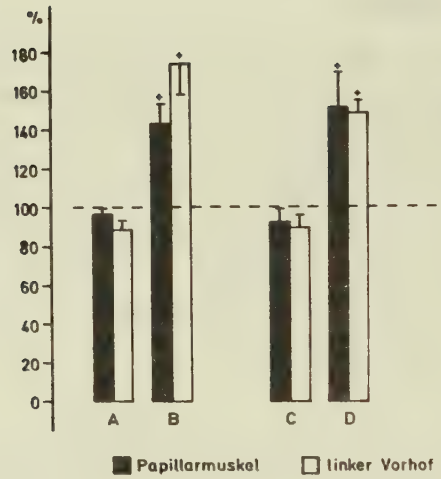


Abbildung 12: Prozentuale Änderung der ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle unter Aconitin und anschließender Zugabe von Flecainid.
Die ac-Arrhythmieschwelle (A) und ac-Asystolieschwelle (C) nimmt unter 6 x 10^{-8} mol/l Aconitin ab. 10^{-5} mol/l Flecainid erhöhen die ac-Arrhythmieschwelle (B) und ac-Asystolieschwelle (D).
Die Versuchsdaten sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle (= 100 %). Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

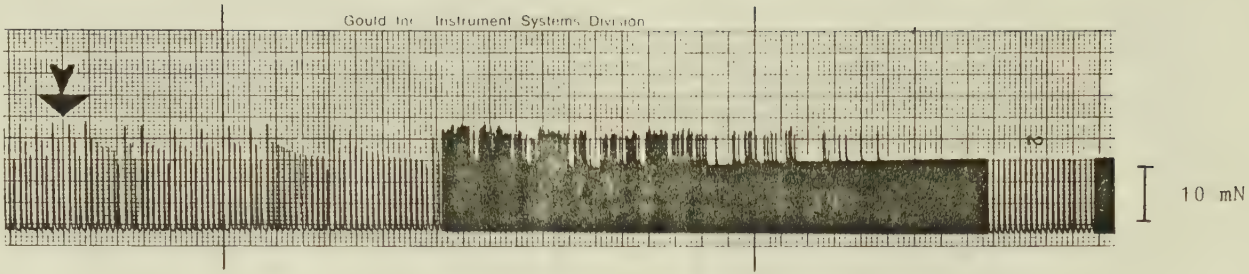


Abbildung 13: Wirkung von Flecainid (10^{-5} mol/l) auf Arrhythmien, die durch 6×10^{-8} mol/l Aconitin am linken Vorhof ausgelöst wurden. Nach Gabe von Flecainid (⬇) in der Konzentration von 10^{-5} mol/l kommt es nach 18 Minuten zum Verschwinden der Arrhythmien. Schreibgeschwindigkeit 5 bzw. 125 mm/min.

3.3 Einfluß von Diltiazem auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle unter hypoxischen Bedingungen.

a) ac-Arrhythmieschwelle

Nach 5 Minuten Hypoxie (Sauerstoffsättigung von 9,6 Vol%) nimmt die ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels auf 88,8 % und die des linken Vorhofs auf 92,5 % des Ausgangswertes ab (s. Tab. 12 und Abb. 14). Auch unter hypoxischen Bedingungen führt Diltiazem zu einem Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels und linken Vorhofs. Bei einer Konzentration von 10^{-5} mol/l steigt die Schwelle am Papillarmuskel auf 157,8 % und am linken Vorhof auf 123,9 % des Kontrollwertes unter 95 % Sauerstoffsättigung (s. Tab. 12 und Abb. 14).

b) ac-Asystolieschwelle

Unter Sauerstoffmangel sinkt die ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels auf 88,3 % des Kontrollwertes, die des linken Vorhofs auf 96,4 % (s. Tab. 12 und Abb. 14). Diltiazem führt am hypoxischen Papillarmuskel und linken Vorhof zu einer Abnahme der ac-Asystolieschwelle. Unter 10^{-5} mol/l Diltiazem beträgt diese am Papillarmuskel 60,8 % und am linken Vorhof 63,9 % des Kontrollwertes unter 95 % Sauerstoffsättigung (s. Tab. 12 und Abb. 14).

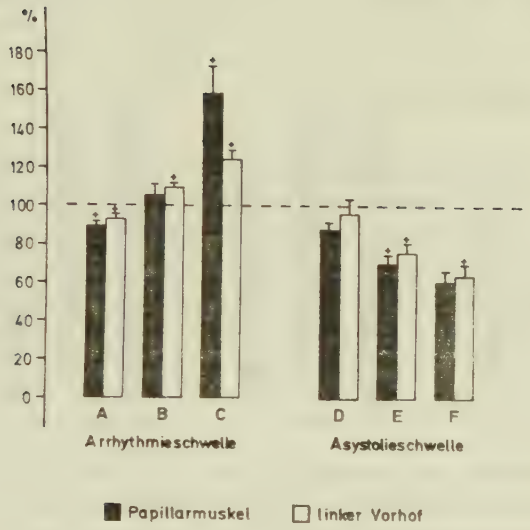


Abbildung 14: Wirkung von Diltiazem auf die ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle am Papillarmuskel und linken Vorhof unter hypoxischen Bedingungen.
Der Kontrollwert (= 100 %) wurde bei 95 % Sauerstoffsättigung ermittelt. Bei einer Sauerstoffsättigung von 9,6 % sinkt die ac-Arrhythmieschwelle (A) und ac-Asystolieschwelle (D).
10^{-6} mol/l (B, E) und 10^{-5} mol/l (C, F) Diltiazem erhöhen die ac-Arrhythmieschwelle (B, C) und senken die ac-Asystolieschwelle (E, F).
Die Versuchsdaten sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle (= 100 %). Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

3.4. Einfluß der Temperatur auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und isometrische Kontraktionskraft

a) ac-Arrhythmieschwelle

Temperaturerhöhung von 31°C auf 37°C führt am Papillarmuskel zu einem Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle um 26,5 % (Werte bei 31°C dienen als Kontrollwerte = 100 %), am linken Vorhof um 5,7 %. Abnahme der Temperatur von 31°C auf 25°C bewirkt am Papillarmuskel einen Anstieg um 50,9 % und am linken Vorhof um 14,2 % (s. Tab. 13 und 14 und Abb. 15).

b) ac-Asystolieschwelle

Sowohl Erhöhung der Temperatur von 31°C auf 37°C als auch Abnahme der Temperatur von 31°C auf 25°C führen zu einem Anstieg der ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels und linken Vorhofs. Am Papillarmuskel beträgt der Anstieg (in % des Kontrollwertes bei 31°C) bei 37°C 40,3 % und bei 25°C 38,9 %. Am linken Vorhof beträgt er bei 37°C 21,0 % und bei 25°C 3,7 % (s. Tab. 13 und 14 und Abb. 15)

c) isometrische Kontraktionskraft

Steigt die Temperatur von 31°C auf 37°C, so sinkt die Kraftentwicklung am Papillarmuskel und linken Vorhof. Der Kraftverlust ist am linken Vorhof mit 21,6 % stärker ausgeprägt als am Papillarmuskel, dessen Kontraktionskraft um 13,8 % abnimmt. Sinkt die Temperatur von 31°C auf 25°C, so steigt die Kontraktionskraft am Papillarmuskel um 33,8 % und am linken Vorhof um 14,1 % (s. Tab. 13 und 14 und Abb. 15).

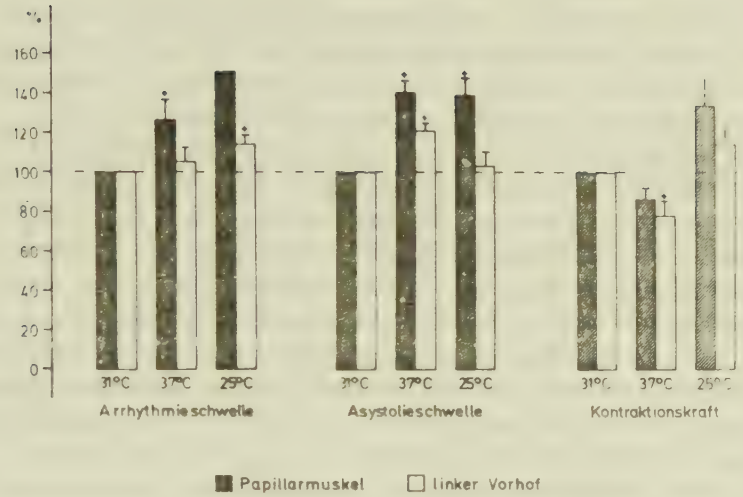


Abbildung 15: Prozentuale Änderung der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle und isometrischen Kontraktionskraft am Papillarmuskel und linken Vorhof in Abhängigkeit von der Temperatur.
Der Kontrollwert (= 100 %) wurde bei 31°C ermittelt.
Die Versuchsdaten sind in Tabelle 13 und 14 zusammengefaßt.
+ bedeutet signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrolle. Es ist der mittlere Fehler des Mittelwertes eingezeichnet.

4. Diskussion

Die Untersuchungen zur Bestimmung der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle wurden mit 50 Hz Wechselspannung durchgeführt, um Polarisationseffekte an den Reizelektroden zu vermeiden. Zur Auslösung einer Arrhythmie wird ein schwellennaher Wechselstrom appliziert. Nach Antoni et al. (5) führt die hochfrequente Stimulation (50 Hz) nach mehreren unterschwelligen Potentialänderungen an der Zellmembran zu einer Alles-oder-Nichts Antwort ("Gildemeister-Effekt"). Die Potentialänderungen beruhen wahrscheinlich auf einer Erhöhung der Na^+-Leitfähigkeit durch die depolarisierenden Halbwellen der Wechselspannung. Ist die Erregungsschwelle erreicht, so treten Extrasystolen auf (ac-Arrhythmieschwelle). Die ac-Asystolieschwelle wird durch kurzzeitige Applikation mehrfach überschwelligen Wechselstroms erreicht. Dabei wird das Membranpotential in Richtung Depolarisation verschoben (5) und es kommt auf dem depolarisierten Niveau zu Oszillationen, ohne daß fortgeleitete Erregungen zu beobachten sind (ac-Asystolieschwelle).

Zunächst soll der Einfluß arrhythmisierender Substanzen auf die wechselspannungsinduzierten Arrhythmien betrachtet werden:

Aconitin

Die Senkung der ac-Arrhythmieschwelle durch Aconitin läßt sich mit den Ergebnissen von Yelnoski und Clark (67) erklären. Die Autoren teilen die Aconitinwirkung in Abhängigkeit von der Konzentration in drei Stufen ein. 1. Steigerung der spontanen Schlagfrequenz 2. a) unregelmäßige Schlagfrequenz b) Verlust der 1:1 Beziehung zwischen Aktionspotential und Kontraktion 3. elektrischer und mechanischer Stillstand.

Diesen Wirkungen liegt eine Änderung des Aktionspotentials zugrunde, wie Matsuda et al.(37) zeigen konnten. Aconitin verkürzt die Aktionspotentialdauer, vermindert das Ruhepotential sowie die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und führt zu einem positiven Nachpotential, das von charakteristischen Oszillationen gefolgt ist. Allerdings konnte Schmidt (51) die von Matsuda et al. (37) gefundenen positiven Nachpotentiale nicht beobachten. Schmidt fand, daß die Repolarisation ab ca. -60 mV verzögert abläuft, sodaß sich auf diesem Potentialniveau eine Salve von Erregungen ausbildet. Auch ruft Aconitin langsame Depolarisationen hervor und führt dadurch zur Ausbildung von Schrittmacherpotentialen und damit zu ektopischen Foci. Schmidt (51) diskutiert in diesem Zusammenhang eine Verdrängung von Calcium in der Membran. Heistracher und Pillat (29) führen eine Zunahme der Natriumpermeabilität bzw. Abnahme der Kaliumpermeabilität als mögliche Ursachen für die Veränderungen des Aktionspotentials an. Peper und Trautwein (43) beobachteten unter Aconitin eine Veränderung des Natriumsystems, die zu einer Verlängerung des Aktionspotentials führt und für das Auftreten von Extrasystolen und/oder Flimmern verantwortlich ist. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Zunahme der Na^+-Permeabilität für die Abnahme der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle eine entscheidende Rolle spielt, da die Na^+-inhibitorische Substanz Flecainid die Aconitinwirkung aufheben kann.

Die Abnahme des Membranpotentials durch Aconitin führt zu einer erleichterten Auslösung von Asystolie, d.h. die Wechselstromstärke, die zur Depolarisation der Membran benötigt wird, um eine fortgeleitete Erregung zu verhindern, nimmt ab. Hohe Aconitinkonzentrationen können wahrscheinlich infolge der Membrandepolarisation zum Stillstand des Herzens führen (29, 67).

Bariumchlorid

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts fanden Rothberger und Winterberg (46) und Levy (34) heraus, daß Bariumchlorid zu Extrasystolen, Tachykardie und Herzflimmern führt. 1950 beobachteten Greiner und Grab (26), daß Bariumchlorid Spontandepolarisationen der Herzmuskelzelle bewirkt. Diese Schrittmachertätigkeit kündigt sich durch Oszillationen des Membranpotentials an, wie Antoni und Oberdisse (2) feststellten. Die Autoren nehmen an, daß die Membran durch Verdrängung von Calcium durch Barium instabiler wird und das Membranpotential abnimmt. Dies würde auch die Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber Wechselstrom erklären. Mascher (36) faßte die Wirkungen von Bariumchlorid folgendermaßen zusammen: Barium senkt das Ruhepotential, verändert den Aktionspotentialüberschuß und führt zu einer von der Reizfrequenz und der Konzentration abhängigen Verbreiterung des Aktionspotentials und zur Entwicklung von Spontanaktivität. Bariumchlorid führt über die Abnahme der K^+-Leitfähigkeit zur Depolarisation (2). Die Abnahme des Ruhepotentials dürfte für die Abnahme der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle bis zu Konzentrationen von 1×10^{-3} bzw. 2×10^{-3} mol/l verantwortlich sein. Es ist bislang unklar, welche Faktoren für den starken Anstieg ab 2×10^{-3} bzw. 4×10^{-3} mol/l verantwortlich sind. Möglicherweise spielt eine direkte, zur Erhöhung der Reizschwelle führende Membranwirkung eine entscheidende Rolle. Ferner könnten auch die Verbreiterung des Aktionspotentials und die damit verbundene verlängerte Refraktärperiode an der Erhöhung von ac-Arrhythmie und ac-Asystolieschwelle beteiligt sein. Die sich bei den hohen Ba^{2+}-Konzentrationen entwickelnden Arrhythmien entstehen durch langsame diastolische Depolarisationen von Zellen des Arbeitsmyokards. Dem Überleitungsblock, wie Smith et al. (57) ihn bei hohen Bariumkonzentrationen beob-

achtete, könnte ein ähnlicher Mechanismus zugrundeliegen, wie er für das Ansteigen der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle verantwortlich zu machen ist.

Mascher (36) beobachtete mit steigender Bariumkonzentration eine Zunahme der Amplitude des Mechanogramms. Zahlreiche Autoren (13, 20, 22, 28, 63, 68) zeigten, daß Barium Calcium als Aktivator des kontraktilen Systems ersetzen kann. Dies könnte den Anstieg der Kontraktionskraft in den Konzentrationen von 5×10^{-4} bis 4×10^{-3} mol/l erklären.

Carbachol

Sowohl am Papillarmuskel als auch am linken Vorhof steigt die ac-Arrhythmieschwelle deutlich an. Van Zwieten (69) konnte zeigen, daß Parasympathomimetika die Membranpermeabilität erhöhen. Harris und Hutter (27) beobachteten, daß Parasympathomimetika die Kaliumpermeabilität steigern und dadurch die Dauer des Aktionspotentials verkürzen. Es kommt zu einer Zunahme des maximalen diastolischen Potentials (14). Daraus folgt, daß zur Auslösung von Arrhythmien, und einer Depolarisation über das Schwellenpotential hinaus ein erhöhter Wechselstrom benötigt wird, was zu einem Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle führt. Während die ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels deutlich ansteigt, konnte die des linken Vorhofs nicht genau beurteilt werden (s.o.). Es ist jedoch zu vermuten, daß auch sie stark ansteigt, da eine stabile Asystolie selbst mit sehr hohen Wechselstromstärken nicht erreicht werden konnte.

Carbachol senkt die Kraftentwicklung des Papillarmuskels weniger stark als die des linken Vorhofs. Die Verkürzung des Aktionspotentialplateaus am Vorhof spricht für einen verminderten Calciumeinstrom in die Muskelzelle und erklärt die negativ inotrope Wirkung (21, 44). Nawrath (41, 42) beschreibt unter Parasympathomimetika einen reduzierten

Calciumeinstrom an Vorhofzellen mit der Folge einer Abnahme der Kontraktionskraft.

Calciumantagonisten Nifedipin und Diltiazem

Nifedipin zeigt eine Schutzwirkung auf das ischämische Myokard (15, 16) und verringert bei akutem Herzinfarkt die Zellschädigung, indem es die örtliche Herzmuskeldurchblutung verbessert (53, 65). Nifedipin hat dagegen keine Wirkung auf die ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels und bewirkt lediglich einen geringen, nicht signifikanten Anstieg am linken Vorhof. Dies stimmt mit dem Befund überein, daß Nifedipin keine Wirkung auf das Aktionspotential hat, wie mehrfach gezeigt werden konnte (23, 24, 31, 39). Vor allem das Ruhepotential und die maximale Aufstrichgeschwindigkeit, die als Maß für die Natriumleitfähigkeit herangezogen werden kann, bleiben unbeeinflußt (39). Ferner beobachteten Landmark und Refsum (33) unter Nifedipin keine Änderung der Erregbarkeit und der Refraktärperiode.

3×10^{-8} bis 3×10^{-6} mol/l Diltiazem heben die ac-Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels und linken Vorhofs deutlich an. Die Veränderungen des Aktionspotentials unter geringen Diltiazemkonzentrationen erklären nicht die verminderte Ansprechbarkeit des Herzmuskels auf Wechselstromapplikationen. Saikawa et al. (47) beschreiben die Diltiazemwirkung auf das Aktionspotential folgendermaßen: 10^{-6} mol/l Diltiazem verkürzen das Plateau des Aktionspotentials sowie dessen Gesamtdauer. Die maximale Aufstrichgeschwindigkeit, das Ruhepotential und der Overshoot werden erst bei höheren Konzentrationen verringert. Ferner wird das Herzmuskelgewebe unter Diltiazem unempfindlicher gegenüber arrhythmisierenden Einflüssen wie z.B. Infarktarrhythmien (47) und Arrhythmien, die durch Aconitin verursacht werden. Wir konnten nämlich zeigen, daß die ac-Arrhythmieschwelle, die

durch Aconitin gesenkt wurde, unter Diltiazem wieder anstieg. Diltiazem führt wahrscheinlich zu einer Anhebung der Schwelle der Erregbarkeit, wie bereits an der glatten Muskelzelle gezeigt wurde (35), und somit könnte der Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle des Herzmuskels durch eine ähnliche Wirkung am Herzmuskel erklärt werden.

Auch die durch Hypoxie gesenkte Schwelle der Erregbarkeit (8) wird durch Diltiazem angehoben.

Die beiden untersuchten Calciumantagonisten führen zu einer Abnahme der ac-Asystolieschwelle. Der Verlust der fortgeleiteten Aktionspotentiale scheint mit dem blockierenden Effekt auf den langsamen Calciumkanal in Zusammenhang zu stehen (11). Die Messung der ac-Asystolieschwelle erfolgt über die Kontraktionskraft. Da diese in Gegenwart der Calciumantagonisten durch Abnahme des langsamen Calciumeinwärtsstroms reduziert wird, wird die Erregungsleitung auf depolarisiertem Niveau (ac-Asystolieschwellenbestimmung) bereits durch geringere Wechselstromstärken blockiert.

Nifedipin wirkt am isolierten Herzmuskelpräparat des Meerschweinchens stärker negativ inotrop als Diltiazem. Diltiazem und Nifedipin sind elektromechanische Entkoppler, da sie infolge der Hemmung des transmembranären Calciumeinstroms das freie intrazelluläre Calcium reduzieren (40) und dadurch die für die Kontraktion erforderliche Aktivierung der Myofibrillen-ATP-ase vermindern (24). Dieser Effekt ist am Meerschweinchen- und Katzenpapillarmuskel stark ausgeprägt, spielt jedoch für das menschliche Myokard in therapeutischen Konzentrationen keine Rolle (10). In vivo erfolgt zusätzlich infolge des gelegentlich beobachteten Blutdruckabfalls eine gegenregulatorische Aktivierung des Sympathikus (61), sodaß es zu einem geringfügigen Anstieg der Herzfrequenz kommen kann.

Flecainid

Von Flecainid ist in Dosierungen bis 10^{-6} mol/l bekannt, daß es die Wirkung von Aconitin aufheben kann (30, 52, 58, 64). Es beseitigt beim Myokardinfarkt unabhängig vom Nekrosestadium R auf T-Phänomene und ventrikuläre Salven, die als Vorläufer von Kammerflimmern aufzufassen sind, fast vollständig (25). Als Ursache hierfür kommt eine Abnahme der Natriumleitfähigkeit der Myokardzellmembran am Papillarmuskel und linken Vorhof in Frage (9, 62). Während Flecainid bis 3 x 10^{-6} mol/l eine Verbreiterung des Aktionspotentials bewirkt, führen höhere Konzentrationen (größer 10^{-5} mol/l) zu einer Verkürzung des Aktionspotentials und einer Abnahme der Aktionspotentialamplitude (9). Infolge der Abnahme der Natriumleitfähigkeit werden höhere Wechselstromstärken zur Auslösung von Arrhythmie und Asystolie benötigt.

Die auch von uns beobachtete leichte, nicht signifikante, negativ inotrope Wirkung auf das Herzmuskelgewebe wurde schon von einigen Autoren beschrieben (9, 64, 66). Die Abnahme der Kontraktionskraft ist jedoch nicht sehr stark, wie in spezifischen hämodynamischen Untersuchungen festgestellt werden konnte (64), und dürfte daher im allgemeinen klinisch unbedeutend sein.

Hypoxie

Bereits 1925 beobachtete Resnik (45), daß Sauerstoffmangel des Herzens zu Flimmern führen kann. Als Effekt der Hypoxie beschrieb er eine Abnahme der Refraktärzeit im Vorhofgewebe. Für die Abnahme der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle dürfte in erster Linie die Abnahme des Ruhepotentials und der effektiven Refraktärzeit verantwortlich sein. Der Energiemangel unter Hypoxie bewirkt einen Anstieg von intrazellulärem Calcium und/oder Natrium (32) und damit sinkt das

Ruhepotential. Senges (56) zeigte, daß die glukoseinduzierte anaerobe Glykolyse zu einer Senkung des freien Calciums und/oder Natriums der Zelle führt, Hypoxie alleine aber nicht Arrhythmien durch Reentry oder Asystolie auslöst. Dazu bedarf es noch weiterer Einflüsse, wie z.B. erhöhten Kaliums (54), Einfluß von Orciprenalin (55) oder den Einfluß des von uns verwendeten Wechselstroms. Unter Hypoxie sinkt die Schwelle der Erregbarkeit (8). Dies erklärt den Abfall der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle.

Temperatur

Temperatursenkung von 31°C auf 25°C führt zu einem Anstieg der ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle. Dieser Effekt ist erheblich stärker am Papillarmuskel als am linken Vorhof ausgeprägt. Szekeres und Lenard (59) und Szekeres et al. (60) konnten zeigen, daß Temperatursenkung die Empfindlichkeit gegenüber äußeren arrhythmisierenden Einflüssen reduziert. Bereits 1949 stellten Scherf und Terranova (50) fest, daß Abkühlen von Herzarealen zu einer Verlängerung der Refraktärzeit führt. Dadurch wird das Herzmuskelgewebe unempfindlicher gegenüber Wechselstrom, und die ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle steigt an.

Temperaturerhöhung von 31°C auf 37°C steigert jedoch auch die ac-Arrhythmie- und ac-Asystolieschwelle. Auch hier zeigt sich, daß der Effekt am Papillarmuskel wesentlich stärker ausgeprägt ist als am linken Vorhof. Eine Erklärung hierfür läßt sich derzeit nicht geben. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Erregbarkeit des Herzens in Abhängigkeit von der Temperatur von der Art der verwendeten Tierspezies abhängt (1).

Die Kontraktionskraft sinkt bei Temperaturerhöhung von 31°C auf 37°C am linken Vorhof etwas stärker als am Papillarmuskel und sie steigt bei Temperatursenkung von 31°C auf

25°C. Hierbei entwickelt der Papillarmuskel erheblich mehr Kraft als der linke Vorhof. Unter Temperatursenkung von 35°C auf 25°C beschreiben Coraboeuf und Weidmann (17) eine Zunahme der Dauer des Aktionspotentials des Reizleitungssystems an Purkinje-Fasern. Ein erhöhter Einstrom von Calcium in die Myokardzelle während der Plateauphase des Aktionspotentials könnte die Zunahme der Kontraktionskraft zumindest teilweise erklären. Andererseits wird die Na^+, K^+-abhängige ATP-ase der Myokardzellmembran durch Abkühlung gehemmt, sodaß die intrazelluläre Na^+-Konzentration vorübergehend ansteigt und über einen erhöhten Na^+-Ca^{2+}-Austausch eine Zunahme der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration auftreten kann.

5. Zusammenfassung

An linken Vorhöfen und rechtsventrikulären Papillarmuskeln des Meerschweinchens wurde die Schwelle wechselstrom-induzierter Arrhythmien und Asystolien, sowie die isometrische Kontraktionskraft bestimmt, um den Einfluß arrhythmogener Substanzen zu überprüfen. Ferner sollte mit Hilfe des Arrhythmiemodells untersucht werden, wie sich antiarrhythmisch wirksame Substanzen unter arrhythmogenen Einflüssen verhalten.

Es wurden die arrhythmogenen Substanzen Aconitin und Bariumchlorid, das Parasympathomimetikum Carbachol, das Antiarrhythmikum Flecainid, die Calciumantagonisten Nifedipin und Diltiazem sowie der Einfluß von Hypoxie und Temperatur untersucht.

a) ac-Arrhythmieschwelle

Aconitin (3×10^{-8} - 3×10^{-7} mol/l) und Bariumchlorid (5×10^{-4} - 2×10^{-3} mol/l) senken die ac-Arrhythmieschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel etwa gleich stark.

Das Parasympathomimetikum Carbachol (3×10^{-8} - 3×10^{-5} mol/l) und der Calciumantagonist Diltiazem (3×10^{-8} - 3×10^{-6} mol/l) erhöhen die ac-Arrhythmieschwelle, wobei die Wirkung am Papillarmuskel etwas stärker als am linken Vorhof ist, während Nifedipin (3×10^{-8} - 3×10^{-6} mol/l) keine signifikante Wirkung zeigt.

Diltiazem (3×10^{-5} mol/l) vermag durch Aconitin ausgelöste Arrhythmien zu antagonisieren. Dieser Effekt ist am Papillarmuskel ausgeprägter als am linken Vorhof.

Auch das Antiarrhythmikum Flecainid (10^{-5} mol/l) hebt die durch Aconitin gesenkte ac-Arrhythmieschwelle an und unterdrückt Aconitinarrhythmien.

Hypoxie senkt die ac-Arrhythmieschwelle sowohl am Papillarmuskel als auch am linken Vorhof annähernd gleich stark. Die unter hypoxischen Bedingungen gesenkte ac-Arrhythmieschwelle wird durch Diltiazem (10^{-6} - 10^{-5} mol/l) deutlich erhöht. Dies ist am Papillarmuskel ausgeprägter als am linken Vorhof.

Temperaturveränderung von 31°C auf 25°C bzw. 37°C führt zu einem Anstieg der ac-Arrhythmieschwelle, der bei 25°C deutlich ausgeprägter ist und am Papillarmuskel stärker ist als am linken Vorhof.

b) ac-Asystolieschwelle

Aconitin, Bariumchlorid (bis 2 x 10^{-3} mol/l) und die Calciumantagonisten Nifedipin und Diltiazem senken die ac-Asystolieschwelle, wobei Nifedipin stärker wirksam ist als Diltiazem. Diltiazem wirkt etwas stärker am Papillarmuskel als am linken Vorhof, Nifedipin am linken Vorhof stärker als am Papillarmuskel, und Aconitin an beiden Geweben etwa gleich stark. Bariumchlorid $\geq$ 4 x 10^{-3} mol/l erhöht die ac-Asystolieschwelle vor allem am Papillarmuskel. Auch Carbachol erhöht die ac-Asystolieschwelle des Papillarmuskels, während die des linken Vorhofs infolge Ausbleibens einer stabilen Asystolie nicht beurteilt werden kann.

Temperaturerhöhung von 31°C auf 37°C bewirkt einen starken Anstieg der ac-Asystolieschwelle am Papillarmuskel und linken Vorhof. Auch Abnahme der Temperatur von 31°C auf 25°C hebt die ac-Asystolieschwelle am Papillarmuskel deutlich an, während sich am linken Vorhof keine Veränderung zeigt.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich auch arrhythmogene Substanzen durch Messung der Schwellenstromstärke wechselstrominduzierter Arrhythmien charakterisieren lassen und daß die Wirkungsstärke von Antiarrhythmika in Gegenwart arrhythmogener Substanzen quantitativ ermittelt werden kann.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	101,0 ± 2,0	10	n.s.
6×10^{-8}	89,7 ± 9,4	6	n.s.
1×10^{-7}	89,3 ± 6,6	9	n.s.
$1{,}75 \times 10^{-7}$	69,9 ± 6,8	5	s.
3×10^{-7}	71,7 ± 11,8	4	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	98,3 ± 2,0	9	n.s.
6×10^{-8}	89,1 ± 2,6	5	s
1×10^{-7}	91,9 ± 4,0	9	n.s.
$1{,}75 \times 10^{-7}$	79,4 ± 4,2	5	s.
3×10^{-7}	80,6 ± 14,7	4	n.s
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	95,2 ± 2,3	10	n.s.
6×10^{-8}	89,0 ± 5,6	6	n.s.
1×10^{-7}	99,7 ± 5,6	8	n.s.
$1{,}75 \times 10^{-7}$	98,0 ± 3,7	5	n.s.
3×10^{-7}	100,5 ± 3,7	3	n.s.

Tabelle 1: Wirkung von Aconitin auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels. Aconitin wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 16,3 ± 1,4 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 52,0 ± 4,4 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 5,8 ± 0,7 mN. Für diese und weitere Tabellen bedeutet s = signifikant, n.s. = nicht signifikant gegenüber der Kontrolle.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3 x 10^{-8}	99,0 ± 2,2	9	n.s.
6 x 10^{-8}	90,4 ± 2,4	5	s.
1 x 10^{-7}	85,4 ± 2,9	7	s.
3 x 10^{-7}	78,6 ± 13,9	2	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
3 x 10^{-8}	96,2 ± 2,0	10	n.s.
6 x 10^{-8}	93,7 ± 1,7	6	s.
1 x 10^{-7}	75,4 ± 5,8	11	s.
1,75 x 10^{-7}	74,8 ± 28,8	3	n.s.
	Kontraktionskraft		
3 x 10^{-8}	102,4 ± 5,3	10	n.s.
6 x 10^{-8}	100,2 ± 6,8	6	n.s.
1 x 10^{-7}	75,3 ± 9,5	8	n.s.

Tabelle 2: Wirkung von Aconitin auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Aconitin wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 8,1 ± 0,6 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 38,1 ± 2,0 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 14,7 ± 1,0 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
5×10^{-4}	88,7 ± 5,3	7	s.
1×10^{-3}	86,9 ± 5,1	9	s.
2×10^{-3}	98,4 ± 9,6	9	n.s.
4×10^{-3}	156,1 ± 22,8	5	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
5×10^{-4}	95,6 ± 3,5	8	n.s.
1×10^{-3}	95,9 ± 2,9	10	n.s.
2×10^{-3}	119,1 ± 14,4	10	n.s.
4×10^{-3}	185,5 ± 18,2	9	s.
8×10^{-3}	231,3 ± 19,6	5	s.
	Kontraktionskraft		
5×10^{-4}	116,3 ± 4,8	6	s.
1×10^{-3}	109,7 ± 3,3	7	n.s.
2×10^{-3}	106,6 ± 9,9	7	n.s.
4×10^{-3}	102,0 ± 9,2	7	n.s.

Tabelle 3: Wirkung von Bariumchlorid auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels. Bariumchlorid wurde der Badlösung alle 15 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 5,6 ± 0,8 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 17,9 ± 1,5 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 4,2 ± 0,5 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
5×10^{-4}	94,7 ± 3,1	7	n.s.
1×10^{-3}	71,1 ± 2,8	9	s.
2×10^{-3}	93,3 ± 3,0	9	n.s.
4×10^{-3}	108,8 ± 13,0	9	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
5×10^{-4}	85,8 ± 1,8	8	s.
1×10^{-3}	84,5 ± 2,2	10	s.
2×10^{-3}	79,5 ± 3,0	10	s.
4×10^{-3}	102,5 ± 10,2	10	n.s.
8×10^{-3}	155,6 ± 17,0	7	s.
	Kontraktionskraft		
5×10^{-4}	110,3 ± 5,5	6	n.s.
1×10^{-3}	108,8 ± 3,7	7	n.s.
2×10^{-3}	115,2 ± 3,3	7	s.
4×10^{-3}	115,3 ± 4,8	7	s.

Tabelle 4: Wirkung von Bariumchlorid auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Bariumchlorid wurde der Badlösung alle 15 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 3,9 ± 0,3 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 17,4 ± 1,0 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 13,0 ± 2,5 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	105,6 ± 3,4	11	n.s.
1×10^{-7}	110,9 ± 5,3	11	n.s.
3×10^{-7}	112,0 ± 6,3	11	n.s.
1×10^{-6}	120,5 ± 7,1	11	s.
2×10^{-6}	124,9 ± 6,3	8	n.s.
3×10^{-6}	134,5 ± 12,5	11	s.
1×10^{-5}	157,5 ± 27,4	11	s.
3×10^{-5}	160,6 ± 26,8	11	s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	98,1 ± 3,1	11	n.s.
1×10^{-7}	96,6 ± 3,3	11	n.s.
3×10^{-7}	105,7 ± 7,7	11	n.s.
1×10^{-6}	102,4 ± 7,7	11	n.s.
2×10^{-6}	112,9 ± 16,3	8	n.s.
3×10^{-6}	118,0 ± 12,6	11	n.s.
1×10^{-5}	124,2 ± 11,8	11	n.s.
3×10^{-5}	123,3 ± 12,5	11	n.s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	99,5 ± 2,0	10	n.s.
1×10^{-7}	97,2 ± 1,6	10	n.s.
3×10^{-7}	93,6 ± 2,2	10	s.
1×10^{-6}	89,0 ± 3,8	10	s.
2×10^{-6}	86,1 ± 7,1	8	n.s.
3×10^{-6}	84,6 ± 5,1	10	s.
1×10^{-5}	82,3 ± 7,2	9	s.
3×10^{-5}	83,7 ± 7,9	9	n.s.

Tabelle 5: Wirkung von Carbachol auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchen-papillarmuskels. Carbachol wurde der Badlösung alle 25 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 10,6 ± 1,2 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 31,3 ± 4,1 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 6,0 ± 0,3 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	102,7 ± 2,3	11	n.s.
1×10^{-7}	104,6 ± 3,1	11	n.s.
3×10^{-7}	104,7 ± 3,2	11	n.s.
1×10^{-6}	106,1 ± 3,2	11	n.s.
2×10^{-6}	115,8 ± 2,6	8	n.s.
3×10^{-6}	121,0 ± 3,4	11	s.
1×10^{-5}	160,6 ± 9,9	11	s.
3×10^{-5}	137,8 ± 9,9	11	s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	100,0 ± 3,0	11	n.s.
1×10^{-7}	99,9 ± 3,0	11	n.s.
3×10^{-7}	99,2 ± 3,7	11	n.s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	95,7 ± 3,0	10	n.s.
1×10^{-7}	90,5 ± 1,6	10	s.
3×10^{-7}	85,5 ± 2,4	10	s.
1×10^{-6}	45,8 ± 3,7	10	s.
2×10^{-6}	26,8 ± 4,0	7	s.
3×10^{-6}	17,0 ± 2,6	10	s.
1×10^{-5}	7,0 ± 1,5	9	s.
3×10^{-5}	14,6 ± 2,5	9	s.

Tabelle 6: Wirkung von Carbachol auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Carbachol wurde der Badlösung alle 25 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 4,1 ± 0,4 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 25,1 ± 2,0 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 17,0 ± 1,0 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	99,3 ± 2,5	8	n.s.
1×10^{-7}	100,4 ± 4,7	8	n.s.
3×10^{-7}	95,9 ± 3,3	8	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	88,7 ± 3,1	8	s.
1×10^{-7}	77,1 ± 5,0	8	s.
3×10^{-7}	77,5 ± 5,3	8	s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	49,0 ± 5,0	8	s.
1×10^{-7}	26,2 ± 6,8	8	s.
3×10^{-7}	9,3 ± 1,4	8	s.

Tabelle 7: Wirkung von Nifedipin auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels. Nifedipin wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 11,6 ± 1,5 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 19,8 ± 1,1 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 3,8 ± 0,5 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	104,5 ± 2,1	8	n.s.
1×10^{-7}	103,6 ± 4,3	8	n.s.
3×10^{-7}	104,4 ± 4,5	8	n.s.
1×10^{-6}	107,9 ± 4,3	8	n.s.
3×10^{-6}	109,2 ± 3,8	8	s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	72,0 ± 8,8	8	s.
1×10^{-7}	56,7 ± 7,3	8	s.
3×10^{-7}	45,7 ± 6,2	8	s.
1×10^{-6}	44,9 ± 8,6	8	s.
3×10^{-6}	40,9 ± 7,7	8	s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	65,6 ± 5,8	8	s.
1×10^{-7}	38,0 ± 4,1	8	s.
3×10^{-7}	21,7 ± 2,4	8	s.
1×10^{-6}	9,3 ± 1,9	8	s.
3×10^{-6}	6,8 ± 2,8	8	s.

Tabelle 8: Wirkung von Nifedipin auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Nifedipin wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 3,6 ± 0,6 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 15,8 ± 2,3 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 16,6 ± 1,2 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	108,6 ± 2,3	8	s.
1×10^{-7}	120,7 ± 4,5	8	s.
3×10^{-7}	127,4 ± 5,0	8	s.
1×10^{-6}	132,2 ± 7,9	8	s.
3×10^{-6}	138,0 ± 10,1	8	s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	93,7 ± 2,4	8	n.s.
1×10^{-7}	79,9 ± 4,2	8	s.
3×10^{-7}	70,2 ± 5,6	8	s.
1×10^{-6}	62,4 ± 6,7	8	s.
3×10^{-6}	58,0 ± 3,8	8	s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	93,4 ± 3,0	7	n.s.
1×10^{-7}	81,3 ± 3,7	8	s.
3×10^{-7}	72,7 ± 7,6	8	s.
1×10^{-6}	60,9 ± 6,7	8	s.
3×10^{-6}	53,8 ± 8,3	8	s.

Tabelle 9: Wirkung von Diltiazem auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels. Diltiazem wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 7,6 ± 0,6 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 27,0 ± 3,5 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 5,3 ± 0,5 mN.

Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
3×10^{-8}	109,2 ± 2,2	8	s.
1×10^{-7}	113,4 ± 3,1	8	s.
3×10^{-7}	119,8 ± 3,3	8	s.
1×10^{-6}	124,3 ± 3,8	8	s.
3×10^{-6}	128,9 ± 4,5	8	s.
	ac-Asystolieschwelle		
3×10^{-8}	95,8 ± 1,8	10	s.
1×10^{-7}	87,9 ± 2,3	10	s.
3×10^{-7}	81,0 ± 3,4	10	s.
1×10^{-6}	77,5 ± 3,9	10	s.
3×10^{-6}	72,8 ± 3,2	10	s.
	Kontraktionskraft		
3×10^{-8}	95,2 ± 2,0	10	s.
1×10^{-7}	83,3 ± 3,0	11	s.
3×10^{-7}	68,1 ± 5,7	11	s.
1×10^{-6}	60,3 ± 6,7	11	s.
3×10^{-6}	53,5 ± 7,2	11	s.

Tabelle 10: Wirkung von Diltiazem auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Diltiazem wurde der Badlösung alle 30 Minuten kumulativ zugegeben. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle 3,7 ± 0,5 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 18,4 ± 1,4 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 16,3 ± 1,0 mN.

Pharmakon	Konzentration (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle Papillarmuskel (% der Kontrolle)	n	
Aconitin	6×10^{-8}	96,4 ± 3,3	5	n.s.
Flecainid	1×10^{-5}	142,6 ± 11,2	5	s.
		ac-Asystolieschwelle Papillarmuskel		
Aconitin	6×10^{-8}	92,2 ± 7,2	6	n.s.
Flecainid	1×10^{-5}	151,1 ± 18,2	6	s.
		ac-Arrhythmieschwelle linker Vorhof		
Aconitin	6×10^{-8}	88,3 ± 4,8	4	n.s.
Flecainid	1×10^{-5}	173,3 ± 14,6	6	s.
		ac-Asystolieschwelle linker Vorhof		
Aconitin	6×10^{-8}	89,6 ± 6,3	6	n.s.
Flecainid	1×10^{-5}	148,0 ± 6,8	6	s.

Tabelle 11: Wirkung von Flecainid nach Gabe von Aconitin auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle am Papillarmuskel und linken Vorhof des Meerschweinchens. Aconitin wirkte 30 Minuten auf die Präparate ein, das anschließend zugegebene Flecainid 45 Minuten. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle: Papillarmuskel 15,6 ± 1,9 mA cm^{-2}, linker Vorhof 4,1 ± 0,5 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle: Papillarmuskel 34,6 ± 5,0 mA/cm^2 und linker Vorhof 24,2 ± 2,2 mA/cm^2.

Konzentration für Diltiazem (mol/l)	ac-Arrhythmieschwelle Papillarmuskel (% der Kontrolle)	n	
Hypoxie	88,8 ± 2,3	8	s.
1 x 10^{-6}	105,2 ± 5,6	8	n.s.
1 x 10^{-5}	157,8 ± 14,1	8	s.
	ac-Asystolieschwelle Papillarmuskel		
Hypoxie	88,3 ± 3,9	6	n.s.
1 x 10^{-6}	69,6 ± 5,7	6	s.
1 x 10^{-5}	60,8 ± 6,2	6	n.s.
	ac-Arrhythmieschwelle linker Vorhof		
Hypoxie	92,5 ± 2,6	8	s.
1 x 10^{-6}	109,1 ± 2,5	8	s.
1 x 10^{-5}	123,9 ± 4,7	7	s.
	ac-Asystolieschwelle linker Vorhof		
Hypoxie	96,4 ± 8,2	8	n.s.
1 x 10^{-6}	76,0 ± 5,2	8	s.
1 x 10^{-5}	63,9 ± 6,6	8	s.

Tabelle 12: Einfluß der Hypoxie und Diltiazemwirkung unter Hypoxie auf die ac-Arrhythmieschwelle und ac-Asystolieschwelle am Papillarmuskel und linken Vorhof des Meerschweinchens. Die Sauerstoffsättigung unter Kontrollbedingungen betrug 95 %. Unter Hypoxie betrug sie sowohl mit als auch ohne Diltiazem 9,65 %. Kontrollwerte: ac-Arrhythmieschwelle: Papillarmuskel 10,5 ± 0,5 mA/cm^2, linker Vorhof 6,0 ± 0,5 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle: Papillarmuskel 31,5 ± 2,2 mA/cm^2, linker Vorhof 27,3 ± 2,0 mA/cm^2.

Temperatur (°Celsius)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
31°C	100,0	6	-
37°C	126,5 ± 9,8	6	s.
25°C	150,9 ± 39,7	6	n.s.
	ac-Asystolieschwelle		
31°C	100,0	6	-
37°C	140,3 ± 6,5	6	s.
25°C	138,9 ± 9,1	6	s.
	Kontraktionskraft		
31°C	100,0	6	-
37°C	86,2 ± 6,1	6	n.s.
25°C	133,8 ± 14,2	6	n.s.

Tabelle 13: Einfluß der Temperatur auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels. Die Temperatur wurde innerhalb von 10 Minuten gesenkt bzw. erhöht und nach weiteren 10 Minuten bei konstanter Temperatur wurden die Meßwerte ermittelt. Die Meßwerte bei 31°C dienten als Kontrollwerte und betrugen: ac-Arrhythmieschwelle 10,1 ± 2,1 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 30,6 ± 3,1 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 4,6 ± 0,4 mN.

Temperatur (°Celsius)	ac-Arrhythmieschwelle (% der Kontrolle)	n	
31°C	100,0	6	-
37°C	105,7 ± 6,9	6	n.s.
25°C	114,2 ± 4,8	6	s.
	ac-Asystolieschwelle		
31°C	100,0	6	-
37°C	121,0 ± 4,9	6	s.
25°C	103,7 ± 7,5	6	n.s.
	Kontraktionskraft		
31°C	100,0	6	-
37°C	78,4 ± 7,2	6	s.
25°C	114,1 ± 7,5	6	n.s.

Tabelle 14: Einfluß der Temperatur auf die ac-Arrhythmieschwelle, ac-Asystolieschwelle und Kontraktionskraft des linken Meerschweinchenvorhofs. Die Temperatur wurde innerhalb von 10 Minuten gesenkt bzw. erhöht und nach weiteren 10 Minuten bei konstanter Temperatur wurden die Meßwerte ermittelt. Die Meßwerte bei 31°C dienten als Kontrollwerte und betrugen: ac-Arrhythmieschwelle 5,0 ± 0,4 mA/cm^2, ac-Asystolieschwelle 24,8 ± 1,2 mA/cm^2 und Kontraktionskraft 11,8 ± 0,8 mN.

7. Literaturverzeichnis

1. Angelakos,E.T., Laforet,E.G., Hegnauer,A.H.
Ventricular excitability and refractoriness in the hypothermic dog. Am. J. Physiol. 189, 591-595, 1957

2. Antoni,H., Oberdisse,E.
Elektrophysiologische Untersuchungen über barium-induzierte Schrittmacheraktivität im isolierten Säugetiermyokard. Pflügers Arch. 284, 259-272, 1965

3. Antoni,H., Tägtmeyer,H.
Die Wirkung starker Ströme auf Erregungsablauf und Kontraktion des Herzmuskels.
In:
Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom. Heft 4
Hrsg: Ärztliche Forschungsstelle für elektrische Unfälle. Verlags- und Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH., Freiburg i. Brg., Frankfurt 1966

4. Antoni,H., Berg,W.
Wirkungen des Wechselstroms auf Erregungsbildung und Kontraktion des Säugetiermyokards.
In:
Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom. Heft 5
Hrsg: Ärztliche Forschungsstelle für elektrische Unfälle. Verlags- und Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH., Freiburg i. Brg., Frankfurt 1967

5. Antoni,H., Töppler,J., Krause,H.
Polarizing effects of sinusoidal 50-cycle alternating current on membrane potential of mammalian cardiac fibres. Pflügers Arch. 314, 274-291, 1970

6. Antoni,H.
Unterschiedliche Wirkungsmechanismen der elektrischen Beeinflussung des Herzens in verschiedenen Stromstärkebereichen.
In:
Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom. Heft 6
Hrsg.: Ärztliche Forschungsstelle für elektrische Unfälle. Verlags- und Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH., Freiburg i. Brg., Frankfurt 1971

7. Antoni,H.
Wirkungen des elektrischen Stroms auf die Grundprozesse der Erregung im Herzen. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 31, 17-35, 1975

8. Antoni,H.
Zur Pathogenese der Herzrhythmusstörungen bei Myokardinfarkt. Z.Allgemeinmed. 54 (16), 859-869, 1978

9. Borchard,U., Boisten,M.
Effect of flecainide on action potentials and alternating current induced arrhythmias in mammalian myocardium. J. Cardiovasc. Pharmacol., in press

10. Borchard,U.
Elektrophysiologische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Diltiazem.
In:
Calciumantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie.
Excerpta Medica, Amsterdam, in press

11. Borchard,U., Bösken,R., Greeff,K.
Caracterization of antiarrhythmic drugs by alternating current induced arrhythmias in isolated heart tissues.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., in press

12. Bossert,F., Vater,W.
Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Koronartherapeutika. Naturwissenschaften 58, 578, 1971

13. Caldwell,P.C., Walster,G.
Studies on the micro-injection of various substances into crab muscle fibres. J. Physiol. (Lond) 169, 449-464, 1953

14. Carmeliet,E., Ramon,J.
Electrophysiological effects of acetylcholine in sheep cardiac purkinje-fibres. Pflügers Arch. 387, 197-205, 1980

15. Clark,R.E., Ferguson,T.B., Schuchleib,R., Henry,P.D.
Pharmacological preservation of the ischemic heart.
Ann. Thorac. Surg. 24, 307-314, 1977

16. Clark,R.E.
Reduction of consequences of ischemia and preservation of myocardium with nifedipine. Am. J. Cardiol. 43, 361, 1979

17. Coraboeuf,E., Weidmann,S.
Temperature effects on the electrical activity of purkinje fibres. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 12, 32-41, 1954

18. Cowan,C.J., Vaughan Williams,E.M.
Caracterization of a new oral antiarrhythmic drug, Flecainide (R-818). Eur. J. Pharmacol. 73, 333-342, 1981

19. Dawes,G.S.
Experimental cardiac arrhythmias and quinidine-like drugs. Pharmacol. Rev. 4, 43-84, 1952

20. Edwards,C., Lorcovic,H., Weber,A.
The effect of replacement of calcium by strontium on excitation-contraction coupling in frog skeletal muscle. J. Physiol. (Lond) 186, 295-306, 1966

21. Eick,R.T., Nawrath,H., MC Donald, T.F., Trautwein,W.
On the mechanism of the negative inotropic effect of acetylcholine. Pflügers Arch. 361, 207-213, 1976

22. Fatt,P., Ginsborg,B.L.
The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres. J. Physiol. (Lond) 142, 516-543, 1958

23. Fleckenstein,A.
Adalat, a powerful Ca-antagonistic drug.
In:
2nd International Adalat Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease. S. 56-65
Eds: Lochner,W., Braasch,W., Kronenberg,G.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1975

24. Fleckenstein,A.
On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy.
In:
The fundamental role of Ca-ions in excitation-contraction coupling. 3rd International Adalat Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease.
S. 1-13
Eds: Jatene,A.D., Lichtlen,P.R.
Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford 1976

25. Gülker,H., Brisse,B., Thale,J., Schindelhauer,F., Terling,K., Bender,F.
Wirkung von Flecainid auf Hämodynamik und Herzrhythmus bei akutem experimentellem Myokardinfarkt.
Z. Kardiol. 69 / 3, 240, 1980

26. Greiner,T.H., Grab,S.
The influence of drugs on the irritability and automacicity of heart muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 215-223, 1950

27. Harris,E.J., Hutter,O.F.
The action of acetylcholine on the movements of potassium in the sinus venosus of the heart.
J. Physiol. 133, 58P-59P, 1956

28. Heilbrunn,L.V., Wiercinski,F.J.
The action of various cations on muscle protoplasm. J. Cell. Comp. Physiol. 29, 15-32, 1947

29. Heistracher,P., Pillat,B.
Elektrophysiologische Untersuchungen über die Wirkung von Chinidin auf die Aconitinvergiftung von Herzmuskelfasern. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak. 244, 48-62, 1962

30. Hoback,J., Hodges,M., Francis,G.S., Sharma,B., Asinger,R.W.
Flecainide (R-818), a new antiarrhythmic agent. Effects on ventricular premature beats. Circulation Supplement PT II, 58, 4, II 246, 1978

31. Kohlhardt,M., Bauer,B., Krause,H., Fleckenstein,A.
New selective inhibitors of the transmembrane Ca-conductivity in mammalian myocardial fibres: Studies with the voltage-clamp technique. Experientia 28, 288-289, 1972

32. Kohlhardt.M., Minich,Z., Mayer,G.
Alterations of the excitation process of the sino-atrial pacemaker cell in the presence of anoxia and metabolic inhibitors. J. Mol. Cell. Cardiol. 9, 477-488, 1977

33. Landmark,K., Refsum,H.
The effect of adalat on the mechanical and electrical activity of isolated rat cardiac muscle, with special reference to calcium-antagonism of the compound.
In:
2nd International Adalat Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease. S. 101-110
Eds: Lochner,W., Braasch,W., Kroneberg,G.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1975

34. Levy,A.G.
The genesis of ventricular extrasystoles under chloroform, with special reference to consecutive ventricular fibrillation. Heart 5, 299-334, 1914

35. Magaribuchi,T., Nakajima,H., Kiyomoto,A.
Effects of Diltiazem on electrical and mechanical activities on isolated guinea pig taenia coli. Jap. J. Pharmacol. 27, 361-369, 1977

36. Mascher,D.
Electrical and mechanical responses in ventricular muscle fibres during barium perfusion. Pflügers Arch. 342, 325-346, 1973

37. Matsuda,D., Hoshi,T., Kameyama,S.
Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog. Jap. J. Physiol. 9, 419-429, 1959

38. Mc.Milliam,T.M., Wolfert,C.C.
An untoward effect of barium-chloride in producing short runs of aberant ventricular beats. J. Lab. Clin. Med. 14, 839-845, 1928/29

39. Nabata,H.
Effects of calcium-antagonistic coronary vasodilatators on myocardial contractility and membrane potentials. Jap. J. Pharmacol. 27, 239-249, 1977

40. Nakajima,H., Hoshiyama,M., Yamashita,K., Kiyomoto,A.
Effects of Diltiazem on electrical and mechanical activity of isolated cardiac ventricular muscle of guinea pig. Jap. J. Pharmacol. 25, 383-392, 1975

41. Nawrath,H.
Does cyclic-GMP mediate the negative inotropic effect of acetylcholine in the heart? Nature 44, 72-74, 1977

42. Nawrath,H.
Papaverine enhances the negative inotropic effect of acetylcholine in rat auricles. Experientia 34 / 7, 859-860, 1978

43. Peper,K., Trautwein,W.
The effect of aconitine on the membrane current in cardiac muscle. Pflügers Arch. 296, 328-336, 1967

44. Ravens,U., Ziegler,A.
Effects of carbachol on contractile force and action potentials of isolated atria at different rates of stimulation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2, 881-892, 1980

45. Resnik,W.H.
Observations on the effect of anoxemia on the heart. J. Clin. Invest. 2, 125-141, 1925

46. Rothberger,C.J., Winterberg,H.
Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung. Pflügers Arch. 142, 461-530, 1911

47. Saikawa,T.M.D., Nasuo,Y.M.D., Arita,M.M.D.
Electrophysiological effects of diltiazem, a new slow channel inhibitor on canine cardiac fibres. Jap. Heart J. 18 / 2, 235-245, 1977

48. Scherf,D.
Untersuchungen über die Entstehungsweise der Extrasystolen und extrasystolischen Allorhythmien.
Z. Ges. Exp. Med. 65, 198-275, 1929

49. Scherf,D.
Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64, 233-239, 1947

50. Scherf,D., Terranova,R.
Mechanism of auricular flutter and fibrillation.
Am. J. Physiol. 159, 137-142, 1949

51. Schmidt,R.E.
Versuche mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungsbildung im Herzen. Pflügers Arch. 271, 526-536, 1960

52. Schmidt,J.R., Seeback,B.D., Herrie,C.L., Banitt,E.H., Kvam,D.C.
Some antiarrhythmic actions of a new compound R-818 in dogs and mice. Fed. Proc. 34 (3), 775, 1976

53. Selwyn,A.P., Welmann,E., Fox,K., Horlock,P., Pratt,T., Klein,M.
The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia in dogs. Circ. Res. 44, 16-23, 1979

54. Senges,J., Brachmann,J., Pelzer,D., Mizutani,T., Kübler,W.
Effects of some components of ischemia on electrical activity and reentry in the canine ventricular conducting system. Circ. Res. 44 (6), 864-872, 1979

55. Senges,J., Hennig,E., Brachmann,J., Pelzer,D., Mizutani,D., Kübler,W.
Effects of orciprenaline on the sinoatrial and atrioventricular nodes in presence of hypoxia. J. Mol. Cell. Cardiol. 12 (1), 135-147, 1980

56. Senges,J., Brachmann,J., Pelzer,D., Krämer,B., Kübler,W.
Combined effects of glucose and hypoxia on cardiac automaticity and conduction. J. Mol. Cell. Cardiol. 12 (3), 311-321, 1980

57. Smith,P.K., Winkler,A.W., Hoff,H.E.
Cardiovascular changes following the intravenous administration of barium chloride. J. Pharm. Exp. Ther. 68, 113-122, 1940

58. Somani,P.M.D.
Antiarrhythmic effects of Flecainide. Clin. Pharmacol. Ther. 27, 464-470, 1980

59. Szekeres,L., Lenard,G.
Änderung der Flimmerbereitschaft der Vorhof- und Kammermuskulatur des isolierten Säugetierherzens nach Unterkühlung und nach verschiedenen Pharmaka. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak. 238, 454-459, 1960

60. Szekeres,L., Papp,G.J., Udvary,E.
On two new isoquinoline derivates with marked antianginal and antiarrhythmic actions. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 284, R 79, 1974

61. Tritthart,H.
Über das Wirkungsspektrum der Antiarrhythmika.
In:
3. Wiener Symposium, 23. und 24. Februar 1978.
Herzrhythmusstörungen: Neue theoretische und klinische Aspekte. S. 313-325
Hrsg: Antoni,H., Bender,F., Gerlach,E., Schlepper,M.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1979

62. Vaughan Williams,E.M.
Classification of antiarrhythmic drugs. Pharmacol. Ther. 1, 115-138, 1975

63. Verdonk,F., Carmeliet,E.
Isometric contractions in cardiac purkinje fibres: Caracteristics in Na-free Sr-Tyrode. Cardiovasc. Res. Suppl. 1, 76-83, 1971

64. Verdouw,P.D., Deckers,J.W., Conard,G.J.
Antiarrhythmic and haemodynamic actions of Flecainide acetate (R-818) in ischemic porcine heart.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1, 473-486, 1979

65. Welman,E., Caroll,B.J., Lawson,J.S., Selwyn,A.P., Fox,K.M.
Effects of nifedipine on creatine kinase during myocardial ischemia in dogs. Europ. J. Cardiol. 7, 379-389, 1978

66. Walter,A.N., Schmid,J.R., Kvam,D.C.
Cardiovascular profile of R-818, Flecainide, a new antiarrhythmic. Fed. Proc. 36 (3), 1003, 1977

67. Yelnosky,J., Clark,B.B.
The response of isolated rabbit atria to aconitine.
Brit. J. Pharmacol. 15, 448-453, 1960

68. Yukisada,N., Ebashi,F.
Role of calcium in drug action on smooth muscle.
Jap. J. Pharmacol. 11, 46-53, 1961

69. Zwieten van,P.A.
Die Beeinflussung der mittels 86 Rb gemessenen Membranpermeabilität in isoliertem Vorhofgewebe durch adrenerge und cholinerge Pharmaka. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Parm. Exp. Path. 259, 433-441, 1968

Lebenslauf

Am 25.06.1957 wurde ich als drittes und letztes Kind des Arztes Dr. Dieter Clemm und der Ärztin Dr. Johanna Clemm, geb. Freiin Kreß von Kressenstein, in Planegg, Kreis München geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in Gräfelfing bei München und wechselte 1967 in das humanistische Karlsgymnasium München-Pasing über, wo ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Von Juli 1976 bis Juli 1977 leistete ich 12 Monate meines Wehrdienstes bei der Bundeswehr ab.

Das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf begann ich im Sommersemester 1977, im März 1979 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab und im März 1980 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.